Talampicillin hydrochloride (TAPC) の毒性学的研究

第4報　ビーグル犬における経口投与5週間毒性試験

山之内製薬株式会社中央研究所
鈴木　弘　吉田俊夫
三木寿雄　佐渡卓朗

Key words: *Talampicillin, Subacute-tox. Dog*

易吸収性の ampicillin ester として当研究で開発された talampicillin hydrochloride(TAPC) をビーグル犬に5週間経口投与して，毒性を検討した。なお本実験は昭和47年1月11日から昭和47年10月18日の間に実施した。

実験材料および方法

1. 実験動物

Laboratory Research Enterprises Inc. より購入したビーグル犬を温度23±1°C に保持した室内犬舎に個別に収容し，予備飼育（5週間），実験期間ともに市販固型飼料（General Foods；New Gaines Meal）を1日400gと水を自由に与えて飼育した。実験開始時の月齢は12カ月で，体重は雄9.2kg–11.2kg，雌 8.3kg–11.6kgであった。

2. 実験方法

雄8匹および雌8匹のビーグル犬を以下の投与群に分けた。TAPC 1mgは ampicillin 0.675mgに相当する。

対照　♂2＋♀2
TAPC 30mg/kg/day（力価20mg/kg/day）　♂2＋♀2
TAPC 100mg/kg/day（力価67mg/kg/day）　♂2＋♀2
TAPC 300mg/kg/day（力価202mg/kg/day）　♂2＋♀2

試料は原末の状態でゼラチンカプセルにつめ，30および100mg/kgは1日1回，300mg/kgは100mg/kgずつ1日3回に分け5週間経口投与した。対照にはゼラチンカプセルのみを1日1回経口投与した。

なお，最高投与量を決めるに際しては同齢のビーグル犬を用いて1回投与による症状の観察を行なった。その結果，50mg/kgでは認むべき症状はなかったが，100mg/kgでは2例中1例，300mg/kgでは2例中2例に嘔吐が認められた[1]。この結果から，100mg/kgが嘔吐を起す境界量と考えられたので，本実験においては1回の投与量を最高100mg/kgとし，投与量を上げるためにこれを1日3回投与した。

投与期間中は毎日一般症状を観察するとともに，毎週体重と飼料摂取量を測定した。投与前および投与期間中の血液学的，臨床化学的検査は Table 1 に示したスケジュールで実施した。

最終投与の翌日，全例をペントバルビタール麻酔下に放血致死させた後剖検し，脳，心臓，肺，肝臓，腎臓，脾臓，膵臓，精巣，卵巣，脳下垂体，甲状腺，胸腺および副腎の湿重量を測定した。これらの臓器に加えて，坐骨神経，胆のう，膀胱，前立腺，子宮，顎下腺，消化管（胃，十二指腸，空腸，回腸，結腸），骨髄（腰椎，大腿），リンパ節(下顎および腸間膜)，大動脈および大腿直筋について燐酸緩衝10%中性ホルマリンで固定した後，パラフィン切片を作成し，ヘマトキシリン・

Table 1. Methods and schedules of laboratory studies

	Item	Methods	Experimental week						
			−1[a]	0[b]	1	2	3	4	5
Hematology	Erythrocytes	Microcell counter(Toa)	○	○			○		○
	Hematocrit (PCV)	Capillary	○	○			○		○
	Hemoglobin (Hb)	Cyanmethemoglobin	○	○	○	○	○	○	○
	Reticulocytes	Supravital staining (Brecker)	○	○			○		○
	Normoblasts	May-Giemsa	○	○			○		○
	Total leukocytes	Microcell counter (Toa)	○	○			○		○
	Differential leukocytes	May-Giemsa	○	○			○		○
	Clotting time	Lee-White (with siliconized tube)							○
	Erythrocytes sedimentation rate (ESR)	Westergren	○	○			○		○
Clinical biochemistry	GOT	Reitman-Frankel*	○	○	○	○	○	○	○
	GPT	Reitman-Frankel*	○	○	○	○	○	○	○
	Alkaline phosphatase	King-Armstrong*	○	○	○	○	○	○	○
	Total protein	Biuret*		○			○		○
	Albumin	HABCA*		○			○		○
	Glucose	Hoffman*		○			○		○
	Urea nitrogen	Diacetyl monoxime*		○			○		○
	BSP	Poutsiaka[2] (15mg/kg, after 30min)		○			○		○
	PSP	Poutsiaka[2] (3mg/kg, after 30min)		○			○		○

: by using Auto Analyzer a) a week before starting medication
b) a day before starting medication

Table 2. Frequencies of vomiting

Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	Experimental week								
			1							2	3-5
			Day								
			1	2	3	4	5	6	7		
100	221	M	2	1	1	1	1		1	2(9. and 12. days)	
	222	M		1		1					
	223	F	1								1(31. day)
	224	F	1	1	1		1	1		1(8. day)	
300	231	M		2	1	1				1(13. day)	
	232	M	2	1	1	1	1	1		2(8. and 10. days)	1(22. day)
	233	F	1								
	234	F	2	1	1		1			1(8. day)	1(20. day)

Table 3. Food consumption (kg/dog/week)

Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	Experimental week				
			1	2	3	4	5
Control	201	M	2.25	2.80	2.58	2.80	2.44
	202	M	2.51	2.80	2.66	2.80	2.70
	203	F	1.83	2.59	1.89	2.14	1.85
	204	F	2.00	2.53	1.66	1.84	1.55
30	211	M	2.41	2.80	2.60	2.80	2.45
	212	M	1.89	2.59	2.31	2.80	2.35
	213	F	2.02	2.56	1.92	2.12	1.88
	214	F	2.45	2.80	2.68	2.70	2.48
100	221	M	2.48	2.80	2.39	2.80	2.70
	222	M	1.84	2.51	2.14	2.19	1.78
	223	F	1.65	2.56	2.19	2.72	2.02
	224	F	2.28	2.61	2.52	2.75	2.56
300	231	M	2.30	2.80	2.70	2.80	2.70
	232	M	2.51	2.80	2.60	2.80	2.55
	233	F	1.70	2.12	1.45	1.68	2.04
	234	F	2.12	2.77	2.10	2.73	1.86

Fig. 1. Body weights

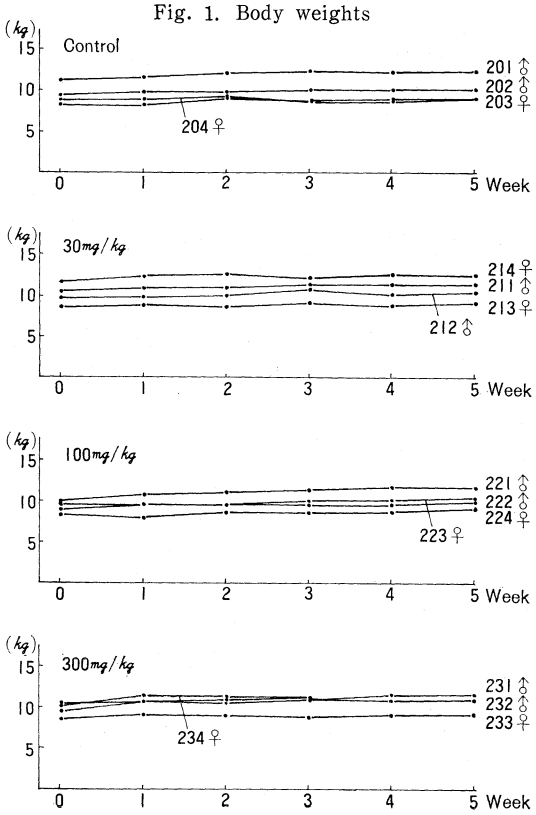

Table. 4. Hematological studies

Experimental week			−1												
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	R B C (10^4/cmm)	P C V (%)	Hb (g/dl)	Reticulocytes (%)	Normoblasts	W B C (10^2/cmm)	Differential count N	L	M	E	B	Clotting time (min)	E S R (mm/hr)
Control	201	M	638	51	17.8	0.8	1	130	50	46	4	0	0	—	1.0
	202	M	556	42	15.9	0.9	0	142	34	62	1	3	0		2.0
	203	F	602	46	17.3	1.0	0	83	35	62	3	0	0		1.0
	204	F	562	45	16.7	0.5	0	98	53	45	2	0	0		7.0
30	211	M	563	42	15.0	0.7	0	131	38	56	5	1	0	—	9.0
	212	M	592	46	16.3	0.5	0	127	37	57	2	4	0		1.0
	213	F	607	47	17.6	0.6	0	131	42	54	2	2	0		1.0
	214	F	607	48	17.3	0.9	0	132	43	51	2	4	0		0.5
100	221	M	570	45	16.9	0.7	0	121	39	59	2	0	0	—	1.0
	222	M	603	47	17.4	1.2	1	94	39	52	5	4	0		1.0
	223	F	635	50	17.8	0.7	2	95	56	42	1	1	0		1.0
	224	F	635	48	17.6	1.0	0	95	50	48	2	0	0		1.0
300	231	M	537	42	15.2	0.5	0	163	46	48	2	6	0	—	6.0
	232	M	636	50	17.3	1.1	0	149	45	50	5	0	0		2.5
	233	F	622	47	17.0	0.7	0	109	41	57	1	1	0		1.0
	234	F	658	49	18.0	0.8	0	99	50	44	3	3	0		3.5

Fig. 2. Blood hemoglobin.

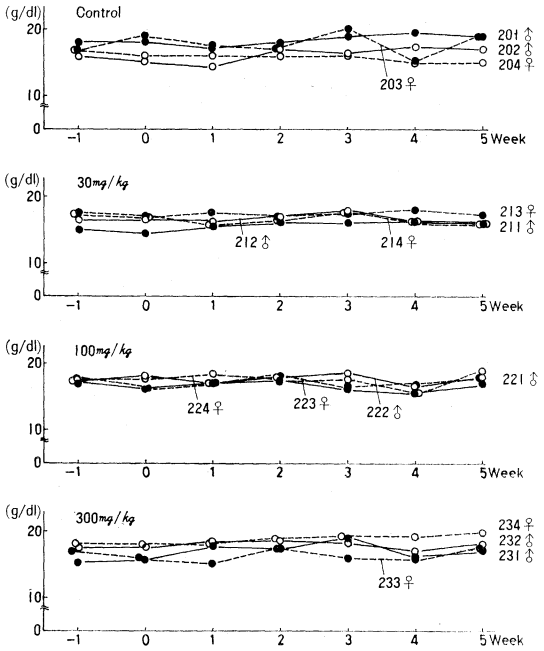

Fig. 3. Serum GOT

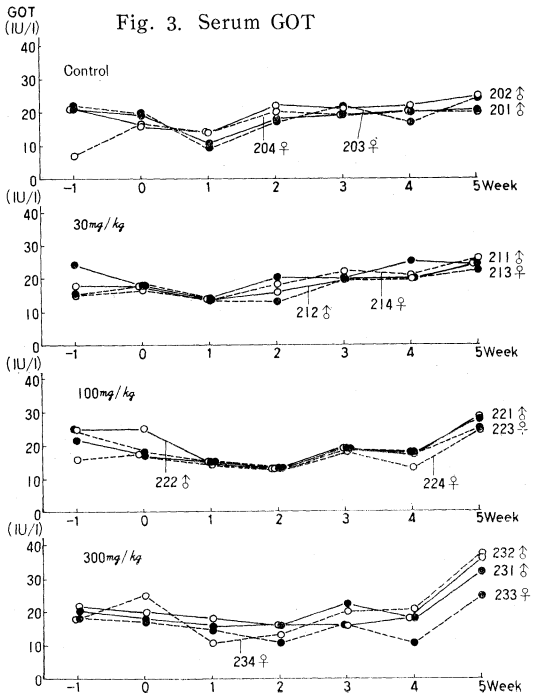

Table 5. Hematological studies

Experimental week			0												
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	R B C (10^4/cmm)	P C V (%)	Hb (g/dl)	Reticu-locytes (%)	Normo-blasts	W B C (10^2/cmm)	Differential count					Clott-ing time (min)	E S R (mm/hr)
									N	L	M	E	B		
Contol	201	M	613	50	18.0	0.9	1	122	47	50	2	1	0	—	0.5
	202	M	552	40	15.1	1.0	0	152	39	52	2	2	0		1.5
	203	F	597	48	19.0	0.8	1	95	45	50	4	1	0		0.5
	204	F	535	44	15.6	0.7	0	102	55	41	2	2	0		4.5
30	211	M	539	41	14.2	1.0	0	142	40	57	2	1	0	—	9.0
	212	M	589	46	16.4	1.1	0	148	45	40	3	2	0		1.0
	213	F	638	48	16.8	1.0	0	152	58	37	4	1	0		1.0
	214	F	618	47	16.8	1.1	0	112	35	59	2	4	0		1.0
100	221	M	553	44	16.1	1.0	0	121	43	46	4	7	0	—	2.5
	222	M	614	49	18.0	1.0	0	119	55	36	2	7	0		1.0
	223	F	604	46	15.8	0.6	1	113	49	48	1	2	0		1.0
	224	F	659	49	17.7	1.2	0	92	57	38	3	2	0		1.0
300	231	M	562	43	15.4	0.8	0	113	35	60	4	1	0	—	2.0
	232	M	640	49	17.5	0.9	2	142	50	44	4	2	0		2.5
	233	F	558	43	15.8	0.8	0	148	41	56	2	1	0		1.0
	234	F	641	50	18.3	0.7	2	81	53	44	1	2	0		1.0

Fig. 4. Serum GPT

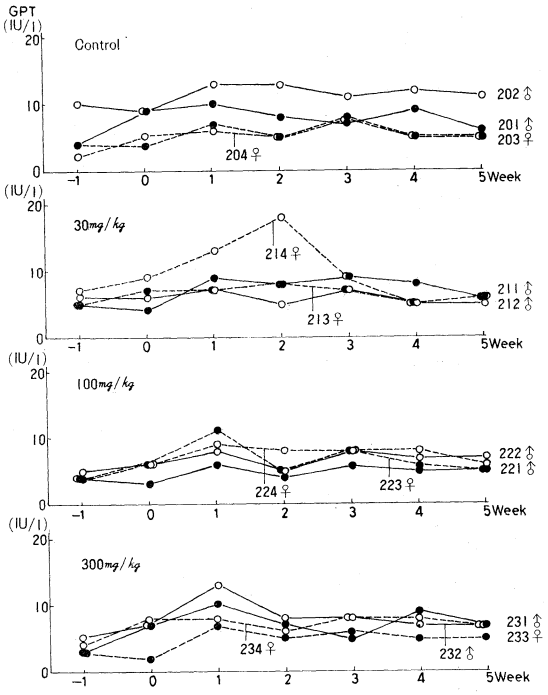

Fig. 5. Serum alkaline phosphatase

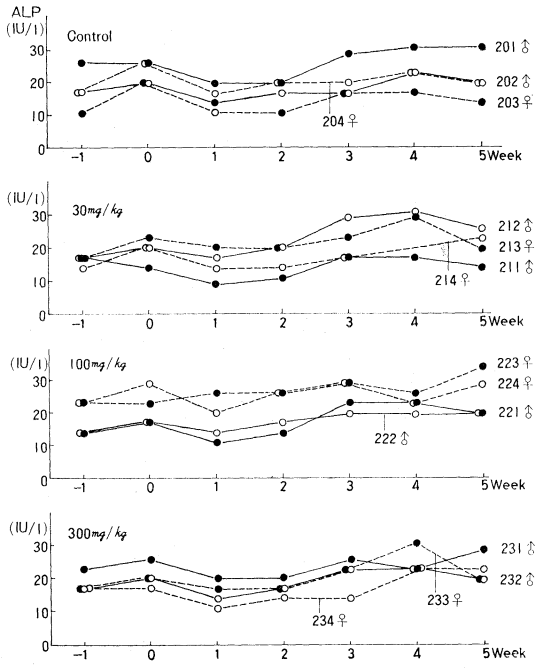

Table 6. Hematological studies

Experimental week			1
Dose(mg/kg)	Dog No.	Sex	Hb (g/dl)
Control	201	M	16.9
	202	M	14.3
	203	F	17.4
	204	F	16.4
30	211	M	15.5
	212	M	16.3
	213	F	17.4
	214	F	15.7
100	221	M	17.1
	222	M	17.0
	223	F	16.8
	224	F	18.5
300	231	M	17.7
	232	M	18.4
	233	F	14.8
	234	F	17.8

Table 7. Hematological studies

Experimental week			2
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	Hb (g/dl)
Control	201	M	18.0
	202	M	16.8
	203	F	17.1
	204	F	15.7
30	211	M	15.9
	212	M	17.1
	213	F	17.1
	214	F	16.6
100	221	M	17.6
	222	M	18.0
	223	F	18.5
	224	F	16.8
300	231	M	17.3
	232	M	18.3
	233	F	16.8
	234	F	19.1

Table 8. Hematological studies

Experimental week			3												
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	R B C (10^4/cmm)	P C V (%)	Hb (g/dl)	Reticu-locytes (%)	Normo-blasts	W B C (10^2/cmm)	Differential count					Clott-ing time (min)	E S R (mm/hr)
									N	L	M	E	B		
Control	201	M	684	51	18.8	0.7	0	130	55	40	3	2	0	—	0
	202	M	583	46	16.6	0.8	1	121	54	41	4	1	0		0.5
	203	F	679	52	20.0	1.1	0	95	48	44	4	4	0		0.5
	204	F	586	43	15.7	0.7	0	115	53	42	2	3	0		6.0
30	211	M	615	46	15.9	0.7	0	100	33	63	2	2	0	—	2.5
	212	M	647	46	17.9	0.6	0	132	39	55	3	3	0		1.0
	213	F	677	46	16.8	0.6	0	125	43	49	2	6	0		1.0
	214	F	651	48	17.4	0.6	0	108	38	54	2	6	0		0.5
100	221	M	612	43	16.0	0.8	0	105	36	57	4	3	0	—	5.0
	222	M	681	48	18.4	0.9	0	102	47	46	1	6	0		0.5
	223	F	627	45	16.5	0.8	1	94	75	17	3	5	0		0.5
	224	F	714	49	17.4	0.5	0	82	50	46	2	2	0		0
300	231	M	608	50	18.9	0.7	0	158	43	53	3	1	0	—	1.0
	232	M	595	52	18.2	1.1	0	133	41	49	3	7	0		0.5
	233	F	647	44	15.8	0.7	1	105	39	55	2	4	0		1.0
	234	F	717	51	19.3	0.6	0	81	44	46	4	6	0		0.5

Table 9. Hematological studies

Experimental week			4
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	Hb (g/dl)
Control	201	M	19.6
	202	M	17.5
	203	F	15.6
	204	F	14.9
30	211	M	16.2
	212	M	16.6
	213	F	17.9
	214	F	15.4
100	221	M	15.5
	222	M	16.6
	223	F	17.1
	224	F	15.5
300	231	M	16.0
	232	M	16.8
	233	F	15.4
	234	F	19.0

エオジン，過ヨウ素酸シッフ（PAS）染色を施して鏡検した。肝臓については別に凍結切片を作り，Oil・red-O 染色を施して脂肪化の有無を調べた。

結　　果

1. 一般症状

30mg/kg群には異常は認められなかった。100および300mg/kg群では薬物を投与して15分から100分の間に1～2回嘔吐を示す例が認められた。Table 2 には投与期間中に認められた嘔吐の回数を個体別に要約した。両群とも第1週では平均的にみて4例中2ないし3例の割合で毎日嘔吐が見られたが，その後漸減し，3週以降になると極めてまれにしか認められなくなった。

なお，300mg/kg群では1日3回の投与のうち最初の投与時に嘔吐を起こす例が多かった。

嘔吐以外には，動物の外観あるいは行動に異常は認められなかった。眼の外観にも異常はなく，光に対する瞳孔反射も正常であった。

Table 10. Hematological studies

Experimental week			5												
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	RBC (10^4/cmm)	PCV (%)	Hb (g/dl)	Reticulocytes (%)	Normoblasts	WBC (10^2/cmm)	Differential count					Clotting time (min)	ESR (mm/hr)
									N	L	M	E	B		
Control	201	M	694	52	18.9	0.6	2	109	54	39	2	5	0	22.5	0.5
	202	M	609	45	16.8	1.0	0	110	48	40	5	7	0	22.0	0.5
	203	F	636	49	19.0	0.7	1	97	61	38	1	0	0	22.5	0.5
	204	F	565	43	15.4	1.0	2	97	45	53	2	0	0	20.0	3.5
30	211	M	692	44	15.9	0.6	0	110	52	46	1	1	0	20.5	1.0
	212	M	624	45	15.9	0.5	0	121	40	56	2	2	0	25.0	1.0
	213	F	623	45	16.9	0.6	0	129	56	40	2	2	0	20.0	1.0
	214	F	641	45	15.8	0.7	0	89	25	62	6	7	0	22.5	3.5
100	221	M	605	45	16.8	0.5	0	122	46	45	3	6	0	20.0	1.0
	222	M	689	48	18.2	0.8	0	112	44	48	3	5	0	20.0	1.0
	223	F	667	48	18.0	0.6	1	81	73	22	3	2	0	22.5	1.0
	224	F	682	48	18.8	0.5	1	88	60	35	3	2	0	22.5	0.5
300	231	M	618	47	16.8	0.7	0	115	40	57	2	1	0	17.5	0.5
	232	M	697	50	18.0	0.8	1	109	41	53	2	4	0	25.0	1.0
	233	F	649	46	17.3	0.5	0	95	35	58	2	5	0	22.5	0.5
	234	F	697	53	19.5	0.5	0	77	47	44	3	6	0	22.0	0.5

2. 体　　重

結果を Fig. 1 に示した。投与期間中，各投与群とも対照と同様の推移を示し，薬物投与の影響は認められなかった。

3. 飼料摂取量

結果を Table 3 に示した。各投与群とも対照との差は認められなかった。

4. 血液学的所見

結果を Table 4～10 に示した。Fig. 2 にはヘモグロビン推移をグラフに示した。いずれの測定項目についても薬物投与の影響は認められなかった。

5. 臨床化学的所見

結果を Table 11～17 に示した。そのうち血清 GOT, GPT およびアルカリフォスファターゼについては投与期間中の推移を個体別にグラフに示した(Fig. 3～5)。GPTおよびアルカリフォスファターゼには変化を認めなかった。GOT について

Table 11. Biochemical studies

Experimental week					1
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Alkaline phosphatase (IU/l)
Control	201	M	21	4	26
	202	M	21	10	17
	203	F	22	4	11
	204	F	7	2	17
30	211	M	24	5	17
	212	M	18	6	17
	213	F	16	5	17
	214	F	15	7	14
100	221	M	22	4	14
	222	M	25	5	14
	223	F	25	4	23
	224	F	16	4	23
300	231	M	20	3	23
	232	M	22	5	17
	233	F	18	3	17
	234	F	18	4	17

Table 12. Biochemical studies

Experimental week			0								
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Alkaline phosphatase (IU/l)	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Glucose (g/dl)	Urea nitrogen (mg/dl)	BSP (moles/dl)	PSP (moles/dl)
Control	201	M	19	9	26	6.7	2.1	100	10	1.41	1.41
	202	M	16	9	20	6.1	2.0	80	10	0.53	0.80
	203	F	20	4	20	6.8	2.6	75	15	1.25	1.63
	204	F	17	5	26	7.4	2.0	85	13	1.40	1.35
30	211	M	18	4	14	7.1	1.8	75	12	1.18	1.32
	212	M	18	6	20	6.6	1.9	90	14	0.61	1.44
	213	F	18	7	23	6.3	2.1	95	11	0.72	1.26
	214	F	16	9	20	7.3	2.4	85	10	1.39	1.66
100	221	M	17	3	17	6.5	2.2	75	11	1.43	1.32
	222	M	25	6	17	6.8	2.3	110	17	0.97	1.23
	223	F	18	6	23	6.2	2.0	90	12	1.14	1.41
	224	F	17	6	29	6.3	2.0	90	11	0.92	1.66
300	231	M	18	7	26	6.7	1.7	95	10	0.41	1.17
	232	M	20	7	20	6.7	1.5	80	11	1.08	1.35
	233	F	12	2	20	6.3	1.8	100	8	0.58	1.35
	234	F	25	8	17	7.0	2.1	95	14	0.85	1.23

Table 13. Biochemical studies

Experimental week					1
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	G O T (IU/l)	G P T (IU/l)	Alkaline phosphatase (IU/l)
Control	201	M	11	10	20
	202	M	14	13	17
	203	F	9	7	11
	204	F	14	6	17
30	211	M	14	9	9
	212	M	14	7	17
	213	F	13	7	20
	214	F	14	13	14
100	221	M	15	6	11
	222	M	15	8	14
	223	F	15	11	26
	224	F	14	9	20
300	231	M	16	10	20
	232	M	18	13	14
	233	F	14	7	17
	234	F	11	8	11

Table 14. Biochemical studies

Experimental week					2
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	G O T (IU/l)	G P T (IU/l)	Alkaline phosphatase (IU/l)
Control	201	M	18	8	20
	202	M	22	13	17
	203	F	17	5	11
	204	F	20	5	20
30	211	M	20	8	11
	212	M	16	5	20
	213	F	13	8	20
	214	F	18	18	14
100	221	M	13	4	14
	222	M	13	5	17
	223	F	13	5	26
	224	F	13	8	26
300	231	M	16	7	20
	232	M	16	8	17
	233	F	11	5	17
	234	F	13	6	14

Table 15. Biochemical studies

Experimental week			3								
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	G O T (IU/l)	G P T (IU/l)	Alkaline phosphatase (IU/l)	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Glucose (g/dl)	Urea nitrogen (mg/dl)	B S P (moles/dl)	P S P (moles/dl)
Control	201	M	19	7	29	6.7	2.5	85	11	1.55	2.02
	202	M	21	11	17	6.6	2.6	80	12	0.73	1.20
	203	F	22	8	17	6.3	2.7	95	13	1.34	1.53
	204	F	19	7	20	6.4	1.9	80	18	1.42	1.53
30	211	M	22	9	17	7.4	2.2	75	15	0.91	1.17
	212	M	19	7	29	6.6	2.1	80	12	1.09	1.41
	213	F	19	7	23	6.5	2.5	80	15	0.75	1.47
	214	F	22	9	17	6.6	2.6	80	12	1.08	1.60
100	221	M	19	6	23	6.3	2.1	75	18	1.67	1.50
	222	M	19	8	20	6.5	2.4	105	20	1.04	1.13
	223	F	19	8	29	6.0	2.2	75	11	0.90	1.20
	224	F	18	8	29	5.8	2.4	80	13	1.48	1.72
300	231	M	22	5	26	6.5	2.2	85	12	1.08	1.35
	232	M	16	8	23	6.3	1.8			1.69	1.38
	233	F	16	6	23	5.7	2.1	85	10	0.72	1.53
	234	F	20	8	14	6.3	2.5	80	11		

Table 16. Biochemical studies

Experimental week					4
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	G O T (IU/l)	G P T (IU/l)	Alkaline phospha-tase (IU/l)
Control	201	M	20	9	31
	202	M	22	12	23
	203	F	17	5	17
	204	F	20	5	23
30	211	M	25	8	17
	212	M	20	5	31
	213	F	20	5	29
	214	F	16	3	
100	221	M	18	5	23
	222	M	17	7	20
	223	F	18	6	26
	224	F	13	8	23
300	231	M	18	9	23
	232	M	18	7	23
	233	F	11	5	31
	234	F	21	8	23

も4週までは変化がなかったが，5週においては300mg/kg群で軽度な増加が認められた。その値は対照の平均22.5IU/ℓ(20－25IU/ℓ)に対して平均32.8IU/ℓ(25－38IU/ℓ)であり，本実験に用いた16匹のイヌの投与前の値，－1週値平均19.4IU/ℓ(7－25IU/ℓ)，0週値平均18.3IU/ℓ(12－25IU/ℓ)と比べてもその範囲を超えていた。その他の検査項目には変化は認められなかった。

6. 剖検所見および臓器重量

対照を含めて肉眼的には脳および胸腹部各臓器に異常は認められなかった。胃粘膜についても出血，びらんあるいは潰瘍等の病変は見られなかった。

臓器重量は実重量（Table 18），体重比重量（Table 19）のいずれで見ても異常な値は認められなかった。

7. 病理組織学的所見

肝臓においてはグ鞘の細胞浸潤が対照，30およ

Table 17. Biochemical studies

Experimental week			5								
Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	G O T (IU/l)	G P T (IU/l)	Alkaline phospha-tase (IU/l)	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Glucose (g/dl)	Urea nitrogen (mg/dl)	B S P (moles/dl)	P S P (moles/dl)
Control	201	M	21	6	31	7.2	2.8	80	13	1.91	1.84
	202	M	25	11	20	6.7	2.7	75	11	0.83	1.32
	203	F	24	5	14	6.6	2.8	90	14	1.54	1.56
	204	F	20	5	20	7.1	2.2	75	13	2.02	1.66
30	211	M	24	6	14	7.2	2.4	75	15	1.78	1.35
	212	M	24	5	26	6.6	2.2	85	20	1.27	1.53
	213	F	22	6	20	6.0	2.4	80	15	1.02	1.66
	214	F	26	6	23	6.9	2.5	75	12	1.70	1.75
100	221	M	28	5	20	6.3	2.3	70	19	1.75	1.60
	222	M	29	7	20	6.8	2.6	105	14	1.35	1.23
	223	F	25	5	34	6.2	2.4	75	12	1.54	1.53
	224	F	24	6	29	6.2	2.6	80	14	1.40	1.63
300	231	M	32	7	29	6.1	2.1	80	12	1.14	1.29
	232	M	36	7	20	6.1	1.9	80	11	1.62	1.38
	233	F	25	5	20	5.6	2.1	80	12	1.19	1.56
	234	F	38	7	23	6.7	2.7	70	14	1.04	1.38

Table 18. Organ weights.

Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	Final body wt. (kg)	Brain (g)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)	Panc-reas (g)	Testes (g)	Ovaries (g)	Pituitary (g)	Thyroid (g)	Thymus (g)	Adrenals (g)
	201	M	12.4	82	88	102	310	60	23	25	18		0.08	1.77	7.87	1.23
Control	202	M	10.2	76	80	85	286	57	23	26	17		0.08	1.23	10.98	1.12
	203	F	9.1	78	72	70	259	43	29	22		0.89	0.07	1.35	6.05	1.34
	204	F	9.0	78	63	84	219	45	26	20		1.28	0.08	1.03	10.38	1.18
	211	M	11.4	79	94	90	304	63	29	34	22		0.12	1.04	5.51	1.43
30	212	M	10.4	80	82	100	300	57	31	25	19		0.09	1.74	14.31	1.16
	213	F	9.2	79	69	83	274	45	29	22		0.69	0.08	0.80	4.29	1.74
	214	F	12.4	84	115	102	321	64	43	43		1.73	0.12	1.50	9.35	2.16
	221	M	11.6	79	90	96	324	59	28	32	21		0.10	1.80	6.73	1.41
100	222	M	9.8	76	86	91	242	55	25	22	20		0.09	1.02	11.38	1.49
	223	F	10.2	68	87	95	297	49	39	24		0.82	0.09	1.21	4.37	1.24
	224	F	9.0	79	62	75	222	47	25	25		0.79	0.08	1.33	10.54	1.78
	231	M	10.8	76	77	97	317	63	38	24	20		0.12	1.51	10.09	1.21
300	232	M	11.5	71	86	98	270	63	30	33	22		0.09	1.58	12.80	1.51
	233	F	9.3	77	79	86	245	64	31	31		0.99	0.09	0.92	11.22	1.38
	234	F	10.3	83	86	87	305	66	28	29		0.88	0.12	1.52	5.31	1.99

Table 19. Relative organ weights.

Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	Brain (g%)	Heart (g%)	Lung (g%)	Liver (g%)	Kidneys (g%)	Spleen (g%)	Pancreas (g%)	Testes (g%)	Ovaries (g%)	Pituitary (mg%)	Thyroid (g%)	Thymus (g%)	Adrenals (g%)
	201	M	0.66	0.71	0.82	2.50	0.48	0.19	0.20	0.15		0.65	0.01	0.06	0.01
Control	202	M	0.75	0.78	0.83	2.80	0.56	0.23	0.25	0.17		0.78	0.01	0.11	0.01
	203	F	0.86	0.79	0.77	2.85	0.47	0.32	0.24		0.01	0.77	0.01	0.07	0.01
	204	F	0.87	0.70	0.93	2.43	0.50	0.29	0.22		0.01	0.89	0.01	0.11	0.01
	211	M	0.69	0.82	0.79	2.67	0.55	0.25	0.30	0.19		1.05	0.01	0.05	0.01
30	212	M	0.77	0.79	0.96	2.88	0.55	0.30	0.24	0.18		0.87	0.02	0.14	0.01
	213	F	0.86	0.75	0.90	2.98	0.49	0.32	0.24		0.01	0.87	0.01	0.05	0.02
	214	F	0.68	0.93	0.82	2.59	0.52	0.35	0.35		0.01	0.97	0.01	0.08	0.02
	221	M	0.68	0.78	0.83	2.79	0.51	0.24	0.28	0.18		0.86	0.02	0.06	0.01
100	222	M	0.78	0.88	0.93	2.47	0.56	0.26	0.22	0.20		0.92	0.01	0.12	0.01
	223	F	0.67	0.85	0.93	2.91	0.48	0.38	0.24		0.01	0.88	0.01	0.04	0.01
	224	F	0.88	0.69	0.83	2.47	0.52	0.28	0.28		0.01	0.89	0.01	0.12	0.02
	231	M	0.70	0.71	0.90	2.94	0.58	0.35	0.22	0.19		1.11	0.01	0.09	0.01
300	232	M	0.62	0.75	0.85	2.35	0.55	0.26	0.29	0.19		0.78	0.01	0.11	0.01
	233	F	0.83	0.85	0.92	2.63	0.69	0.33	0.33		0.01	0.97	0.01	0.12	0.01
	234	F	0.81	0.83	0.84	2.68	0.58	0.27	0.28		0.01	1.16	0.02	0.05	0.02

び 300mg/kg/day 群に各1例ずつ認められ，うち，300mg/kg/day 群の1例については他の肝葉にグ鞘への好中球浸潤とこれに接して亜小葉大の微小膿瘍が2個認められた。これらの変化は，いずれも限局性であり，実質細胞には変化が認められなかった。腎臓においては腎盂粘膜下のリンパ球浸潤が対照を含む各群に散見された。以上の肝臓および腎臓の変化はビーグル犬には普通に見られる所見であり，投与量との関係も見られないので，薬物投与とは関連のない変化であると思われた。

大腿骨骨髄は対照を含めて全例脂肪化が著明であったが，残存実質には異常がなく，腰椎骨髄についても各系細胞に異常がなく，脂肪細胞浸潤の程度および細胞密度にも群間に差は認められなかった。

そのほか腸間膜リンパ節の1～2の沪胞単位で好中球浸潤が対照および30mg/kg/day 群の1例に認められた。胃には変化は認められなかった。他の臓器組織についても，薬物投与と関連があると思われる変化は認められなかった。

考　　察

Talampicillin hydrochloride のラットにおける亜急性毒性では，高投与量で軟便と盲腸の拡大があった以外に薬物投与の影響は認められなかった事を小谷ら[3]が報告している。

本実験で明らかに Talampicillin hydrochloride の投与に関連した変化としては，100mg/kg以上の群で認められた嘔吐だけであった。嘔吐との関連から，胃粘膜については注意したが，肉眼的にも病理組織学的にも変化は見られなかった。

なお，経時的に測定した血清諸酵素のうち，300mg/kg群では5週の GOT の軽度な増加が認められた。その値は本実験に用いた動物の投与前の値を超えるものであったが，我々の実験室がもっている同齢のビーグル犬についてのバックグラウンドデータ（平均23.0IU/ℓ，9－46IU/ℓ）の範囲内にあり，また，病理組織学的にも各臓器に薬物によるものと思われる変化はなかったので特に問題となる変化とは考え難い。

結　　論

Talampicillin hydrochloride をビーグル犬雄雌に5週間，1日30，100および300mg/kgの割合で経口投与し，毒性を検討した。

30mg/kg/day では薬物投与の影響は認められなかった。100および300mg/kg/day 群では，最初の1週間はほとんどの例に嘔吐が見られたが，次第に嘔吐する例数は減少して2週では一部の例にのみ見られるようになり，3週以降はほとんど認められなくなった。

体重，飼料摂取量，血液学および臨床化学的所見および臓器重量には特に変化は認められなかった。肉眼的および病理組織学的所見にも変化は認められなかった。

謝　　辞

本研究の病理組織学的検査にあたり，終始ご指導を賜った，順天堂大学医学部第二病理学教室の橋本敬祐教授に深謝いたします。

文　　献

1) 野崎順久，熊谷芙美子，竹田正明，井田　昶，竹中登一，臼田真治，富岡健一，吉田俊夫，小谷吉春，鈴木　弘，秦　隼一，加藤文彦，前野弘夫：Talampicillin hydrochloride の薬理作用．感染症学雑誌，49：781—822, 1975.
2) Poutsiaka, J. W., Keysser, C. H., Thomas, B. G. H. & Linegar, C. R.：Simultaneous determination in dogs of liver and kedney functions with bromosulfalein and phenolsulfonephthalein. Toxicol. Appl. Pharmacol. 4：55—69, 1962.
3) 小谷吉春，川村　進，吉田俊夫，三木寿雄，佐渡卓朗：Talampicillin hydrochloride の毒性学的研究 第2報 ラットにおける経口投与7週間毒性試験．感染症学雑誌，49：726—733, 1975.

Toxicological Studies of Talampicillin Hydrochloride (TAPC)

Part IV. Five-Week Oral Toxicity Study in Beagle Dogs

Hiroshi SUZUKI, Toshio YOSHIDA, Hisao MIKI and Takuro SADO
Central Research Laboratories, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

The toxicity of talampicillin hydrochloride, a new orally active ampicillin derivative, was studied in beagle dogs of both sexes. The drug was orally administered to the dogs at dose levels of 0, 30, 100 and 300 mg/kg/day for five weeks.

The dogs given 30 mg/kg/day developed no clinical symptoms suggestive of drug toxicity. Most of dogs receiving 100 and 300 mg/kg/day showed vomiting during the first week, incidence of which gradually decreased, and became rare from the third week on.

No significant changes were observed in body weights, food consumption, hematological and biochemical findings and organ weights.

No pathological changes due to drug action were detected by macroscopic and histological examinations.